

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

89-074651/10 D21 G03 (D22) SUMD 27.07.87  
SUMITOMO CEMENT KK \*JO 1029-266-A  
27.07.87-JP-185541 (31.01.89) A611-25 C04b-12/02 C04b-28/02  
Adhesives for bone - contg. mixt. of calcium phosphate powder and  
satd. carboxylic acid, with physiological saline, ringer's soln.  
and/or artificial plasma  
C89-033409

The adhesive has compsn. comprising mixt. of Ca-phosphate powder  
comprising alpha-Ca(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, and Ca<sub>4</sub>O(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, and satd. carboxylic  
acid having carboxyl gps. to which at least one of physiological  
saline, Ringer's soln., and artificial plasma are added.

USE/ADVANTAGE - In orthopaedics, and oral surgery, for  
adhering metal or ceramics for living organism with affected parts,  
having good vehicular properties and good resistance to  
compression. (5pp Dwg.No.0/0)

D(8-A2, 9-C) G(3-B1, 3-B2)

© 1989 DERWENT PUBLICATIONS LTD.  
128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England  
US Office: Derwent Inc., 1313 Dolley Madison Boulevard,  
Suite 303, McLean, VA22101, USA  
*Unauthorised copying of this abstract not permitted.*

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭64-29266

⑬ Int. Cl.

特許記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和64年(1989)1月31日

A 61 L 25.00

A-6779-4C

C 04 B 12.02

8317-4G

28.02

6512-4G

C 04 B 28.02

6512-4G 審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

28.04

⑮ 発明の名称 骨接骨剤

⑯ 特 願 昭62-185541

⑰ 出 願 昭62(1987)7月27日

⑱ 発 明 者	高 木 辰 栄	千葉県習志野市津田沼3丁目7番7号
⑲ 発 明 者	吳 隆 司	千葉県船橋市芝山6丁目61番2-112号
⑳ 発 明 者	辰 啓 二 郎	千葉県習志野市津田沼3丁目7番1-102号
㉑ 発 明 者	久 保 田 喜 文	千葉県船橋市新高根3丁目27番1-404号
㉒ 発 明 者	穴 倉 勉	千葉県千葉市源町206番3号
㉓ 出 願 人	佐友セメント株式会社	東京都千代田区神田美土代町1番地
㉔ 代 理 人	弁護士 倉 持 裕	外1名

明 細 書

1. 発明の名称 骨接骨剤

2. 特許請求の範囲

(1) 炭酸三カルシウム[ $\alpha$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ]と炭酸四カルシウム[ $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$ ]からなる炭酸カルシウム粉末とカルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸との混合物に、生理食塩液、リンゲル液、人工唾液の中から選択された少なくとも1種を含んでなる組成であることを特徴とする骨接骨剤。

(2) 前記炭酸三カルシウムと炭酸四カルシウムからなる炭酸カルシウム粉末は、カルシウムと炭素のモル比が1.66-1.68であるハイドロオキシアパタイトを1350℃以上の高温で脱水焼成が3段階以上のものである特許請求の範囲第1項記載の骨接骨剤。

(3) 前記カルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸は、飽和ジカルボン酸、ヒドロキシ-

ンボン酸若しくはカルボキシル基を3個以上有する飽和三基酸のいずれかである特許請求の範囲第1項記載の骨接骨剤。

(4) 前記炭酸三カルシウムと炭酸四カルシウムからなる炭酸カルシウム粉末に対する、前記カルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸の量の割合は、1.0-6.0重量%の範囲である特許請求の範囲第1項記載の骨接骨剤。

(5) 前記炭酸三カルシウムと炭酸四カルシウムからなる炭酸カルシウム粉末に対する、前記の生理食塩液、リンゲル液、人工唾液の中から選択された少なくとも1種の添加割合は、2.0-6.0重量%であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の骨接骨剤。

(6) 特許請求の範囲第1項記載の組成物は硬化した後の硬化体組成がハイドロオキシアパタイトであることを特徴とする骨接骨剤。

3. 発明の詳細な説明  
【産業上の利用分野】

本発明は、磷酸カルシウム系を用いた骨接合剤に関する。特に、整形外科、口腔外科等の外科分野において、骨充填、骨修補材として使用される自家骨片や生体用金属、セラミックス材などの生体材料を患部に接合させるために用いられる骨接合剤に関する。

#### 【従来の技術】

従来より、整形外科分野において自家骨片や生体用金属、セラミックス材などの生体材料を骨欠損部に充填したり、骨と接合させたりするために、自己重合性メタルメタクリレート系樹脂を用いていたが、この方法では用いられる自己重合性のメタルメタクリレート系樹脂が重合時の発熱により周囲組織を壊死させたり、又、不反応モノマーの溶出により生体組織の浸透などにより、骨接合剤としては、生体親和性に劣り満足できるものでなかった。このため、このような骨接合剤としては、使用する材料の成分が骨や歯と同一若しくは類似成分からなる物質が好ましいとして、磷酸カルシウム系のセメントが注目されてきた。例え

る。更に、本発明の目的は、自家骨片や生体用金属、セラミックス材などの生体材料を骨に接合させる際に、付着性にすぐれ、同時に部位の形状に合わせた成形性を有する骨接合剤を提供することである。また、本発明の目的は、骨接合の際に、生体によく適応する成形性がすぐれ、同時に耐圧性にもすぐれる骨接合剤を提供することである。

#### 【発明の構成】

##### 【問題点を解決するための手段】

本発明の骨接合剤は、上記の技術的な問題の解決のために、磷酸三カルシウム〔 $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 〕と磷酸四カルシウム〔 $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_3$ 〕からなる磷酸カルシウム粉末とカルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸との混合物に、生体食塩液、リンゲル液、人工血液の中から選択された少なくとも1種を含んでなる組成物を提供するものである。本発明に使用される磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムからなる磷酸カルシウム粉末は、カルシウムとリンのモル比が1.66～1.68であ

る。特公開61-9285号公報に記載の発明では、 $\alpha$ -磷酸三カルシウムに酸を添加して水硬性反応を行なうことを特徴とするセメントが開示されているが、この方法では、硬化時間を自由にコントロールできず、水和反応だけでは、接着力、耐圧強度等の物理的特性が十分でなく、また、臨床応用においては、部位の形状に合わせた成形性に劣っている。

##### 【発明が解決しようとする問題点】

本発明の技術的に解決するための課題は、骨充填材、骨修補材として用いられる自家骨片や生体材料を骨に接合させる際に、付着性にすぐれ、部位の形状に合わせた成形性があり、耐圧強度にすぐれ、しかも、生体に無害で親和性のすぐれた骨接合剤を提供することにある。従って、本発明の目的は、臨床応用において、硬化までの時間を調節することができ、作業性の容易な骨接合剤を提供することである。また、本発明の目的は、生体への適応性にすぐれ、かつ骨充填材、骨修補材として自硬性のある骨接合剤を提供することであ

る。ハイドロオキシapatiteを、大気中好ましくは窒素若しくはアルゴン等の不活性ガス雰囲気中で1350℃以上、より好適には1500℃以上の高温で脱水熱分解させ粉砕したものが好適である。亦、そのカルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸は、飽和ジカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸若しくはカルボキシル基を3個以上有する飽和三羧基酸のいずれかであるものが好適である。その磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムからなる磷酸カルシウム粉末に対する、前記カルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸の量は10～60重量部の範囲であることが好適である。前記磷酸三カルシウムと磷酸四カルシウムからなる磷酸カルシウム粉末に対する生体食塩液、リンゲル液、人工血液の中から選択された少なくとも1種の添加量は、20～60重量部であることが好適である。本発明の骨接合剤組成物は、硬化した後の硬化体組成はハイドロオキシapatiteであるものである。

上発明による骨灰溶液の組成は、次のようなものである。即ち、磷酸三カルシウム〔 $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 〕と磷酸四カルシウム〔 $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$ 〕からなる磷酸カルシウム粉末とカルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸との混合物に、生理食塩液、リンゲル液、人工血液の中から選択された少なくとも1種を含んでなる組成物である。磷酸三カルシウム〔 $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 〕と磷酸四カルシウム〔 $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$ 〕からなる磷酸カルシウム粉末は、水和反応して硬化するものである。これに対して、カルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸との混合物は、この硬化する時間を制御することができることを見出した。また、更に、生理食塩液、リンゲル液、人工血液の中から選択された少なくとも1種を含んでなることにより、生体適合性をより良いものとすることができることを見出したものである。

本発明に使用される線酸三カルシウムと線酸四カルシウムからなる線酸カルシウム粉末は、計量には、カルシウムと線とのモル比が1.66~1.

同の性質や賦形性の点で満足するものが得られなかった。

この場合、本発明で用いられる粉体の原料として、カルシウムと燐のモル比が、1.66~1.68であるハイドロオキシアパタイトを用いる理由は、熱分解して得られる $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ と $\text{Ca}_3\text{O}(\text{PO}_4)_2$ の割合が2対1の時、水和反応後ハイドロオキシアパタイトを完全に生じさせることができるためである。例えば、 $\text{Ca}/\text{P}$ 比が1.66以下では、熱分解物の $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ の割合が多くなり、水和反応後のアパタイト硬化体はカルシウム欠損型のアパタイトとなる又1.68以上では熱分解物の中に酸化カルシウムが含まれ、この酸化カルシウムは生体材料として使用する際に弊害が強く使用することができない。以上の理由により $\text{Ca}/\text{P}=1.66\sim1.68$ とした。

この原料ハイドロキシアパタイトを、大気中  
でよくに乾燥若しくはアルゴン等の不活性ガス  
雰囲気中で1350℃以上、より好適には1500-  
0℃以上の温度で完全焼成させることにより、

88であるハイドロオキシアパタイトを、大気中  
静ましくは窒素若しくはアルゴン等の不活性ガス  
雰囲気中で1350℃以上、より好適には150  
0℃以上の高温で脱水熱分解させ粉砕したもので  
ある。これは従来法によって別々に得られる焼成  
三カルシウム、焼成四カルシウムを混合して用い  
るものではない。

因ッ、本発明に使用される煅焼三カルシウムと煅焼四カルシウムからなる煅焼カルシウムは、ハイドロオキシアパタイトを高温で脱水熱分解したものを経験したものであるため、煅焼三カルシウムと煅焼四カルシウムは均一に分散混合されており骨接剤用としたとき均一な反応が生じ、均一なハイドロオキシアパタイトの生成が認められ、そのために、硬化時間の調整が容易であり、かつ成形性に恵れている骨接剤用が得られる。これに対して、従来用いられた乾式法で得られる煅焼三カルシウムと煅焼四カルシウムを混合した煅焼カルシウムでは、反応速度が異なるため、骨接剤用としたときに、均一な反応が起こらず、反応硬化時

得られる硫酸三カルシウムと硫酸四カルシウムの混合物を本発明の介接剤の主成分とする。即ち、硫酸温度が1350℃以上以下では、完全に分解反応を起こさせ、ハイドロオキシapatiteを含まない硫酸三カルシウムと硫酸四カルシウムの混合物を得ることができない。

このような双界ハイドロオキシアパタイトは、  
公知の型式で製造できる。

よ発明の骨炭炭素に用いる主成分粉体は、上記のハイドリオキシアパタイトを高温で脱水熱分解したものを粉砕したものである。得られた粉体では、硫酸三カルシウムと硫酸四カルシウムは均一分散混合されており骨炭炭素としたとき均一な反応が生じ、均一なハイドリオキシアパタイトの生成が認められ、硬化時間の短縮が容易であり、成形性に優れている。

この上記調に用いられる結晶三カルシウムと結晶四カルシウムからなる粉体は、上記のようなハイドロオクシアパタイトを生成し、脱水熱分解後に、粉砕機を用いて粉砕し、特に  $88\mu\text{m}$  以下の

粒徑に調整することが好ましい。

本発明の骨接着剤に硬化時間調節のために添加される前記のカルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸は、飽和ジカルボン酸、ヒドロキシカルボン酸若しくはカルボキシル基を3個有する飽和三塩基酸のいずれかであるものが好適である。その換算三カルシウムと換算四カルシウムからなる換算カルシウム粉末に対する、前記カルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸の量の割合は10～60重量%の範囲であることが好適である。より好適には20～40重量%の範囲で配合した混合物とする。

本発明の骨接着剤の製造は、次のようにして行なわれる。

本発明の骨接着剤の製造のために用いられる原料の1つの、カルシウムとリンのモル比が1.66～1.68であるハイドロオキシアパタイトは、例えば、公知の湿式法で得ることができる。このハイドロオキシアパタイトを大気中好ましく

好適であり、場合により必要でもある。一方、不飽和カルボン酸を用いると、製法のときに粘性が高くなり、作製性の点から、好ましくない。

即ち、本発明の骨接着剤は、飽和カルボン酸を用いることにより、硬化後ハイドロオキシアパタイトとして硬化することを特徴としているものである。

上記の飽和カルボン酸の添加量は、前記の換算三カルシウムと換算四カルシウムからなる換算カルシウム粉末に対して10～60重量%、好適には20～40重量%である。この範囲、10重量%より低い添加量では、混練液を添加したときに硬化時間がはやすぎ、臨床適用に困難をきたす。また、添加量が60重量%を超えると、硬化時間が長くなり過ぎ、或いは硬化が阻害になり、即ち、成形性が著明に悪化する。

上記の混練液は、生理食塩液、リンゲル液、人工血液から適宜に選択される1種以上のものである。いずれも生体に対する害もなく安全性の高いものである。この中で人工血液としてはデキスト

は望ましくはアルゴン雰囲気中で1350℃以上、好ましくは、1500℃以上の高温で焼成し、脱水熱分解した後、粉砕機を用いて粉砕する。この場合に、特に88μm以下の粒徑に粒度を調整することが好ましい。粉砕時に、予め使用飽和カルボン酸を添加しておくことが好適である。更に、得られた混合粉体を、生理食塩液、リンゲル液、人工血液から適宜に選択される1種以上のものからなるものを混練液として、混練すると、本発明の骨接着剤が得られる。

本発明で使用する上記のカルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸には、例えば、シュワ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸などの飽和カルボン酸、若しくは、リンゴ酸、酒石酸などのヒドロキシジカルボン酸、若しくはクエン酸、イソクエン酸などのカルボキシル基を3個有する飽和カルボン酸を用いることが好適である。このカルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸は、上記の換算三カルシウムと換算四カルシウムの換算カルシウム粉末に予め混合しておくことが

ラン、ポリビニルピロリドンの酸が好ましい。これらの生体添加剤は、上記の換算三カルシウムと換算四カルシウムからなる換算カルシウム粉末100重量部に対して20～60重量部添加される。添加量が20重量部より少ないと混練が充分でなく、60重量部より多いと硬化時間の調整が困難になり、成形性にも劣るものとなる。

本発明の骨接着剤は、例えば、液状分析における骨片の接合、人工生体材料の欠損部への充填、漏れ部の接合などに適用できる。

次に本発明の骨接着剤を具体的に実用例により説明するが、本発明はそれらによって限定されるものではない。

#### 【実用例1】

#### 換算三カルシウムと換算四カルシウムの混合物の調製

公知の（水酸化カルシウム懸濁液に塩酸を添加する）湿式法により、カルシウムとリンのモル比が1.66のハイドロオキシアパタイトを調製

し、透過乾燥後150 $\mu$ m以下の粉末を得た。このハイドロオキシアパタイト粉末をアルゴンガスで置換した電気炉内で1500℃で約5時間焼成・熱分解させた。この熱分解物をX線回折により同定し、生成物が焼成三カルシウムと焼成四カルシウムであることを確認した。次にこの熱分解物を小型ボットミルで粉砕し、88 $\mu$ m以下に粒度調整した。

#### 【実施例2】

##### 本発明による骨接合剤の製造

実施例1で製造した焼成三カルシウムと焼成四カルシウムからなる粉末100gに対して、クエン酸40gを混合した。この混合物に対して生理食塩水35gを添加して1分間攪拌した後、硬化時間、付着強度、1日後の圧縮強度の試験を実施した。上記のようにして硬化した硬化体をX線回折で同定してみると、すべてハイドロオキシアパタイト結晶であることが分かった。また、市販のポーセメントと比較するた、硬化時間、付着強度、1日後の圧縮強度を測定した。その結

果を第1表に示す。

製造することができ作業性が良好であるとともに生体への適合性にも優れているものである。第2に、本発明の骨接合剤は、自凝性であるため、骨形成材、骨修補材として用いられる自家骨片や生体用合金体、セラミックス材などの生体材料を骨に接合させる際に、付着性にすぐれた接合完成材を提供することができた。第3に、同時に、部位の形状に合わせたすぐれた成形性を有し、耐圧強度のすぐれた完成接合材を提供することができ、以上のような種々の顕著な技術的効果を得られた。

特許出願人 住友セメント株式会社

代理人 弁護士 倉 井 昭(外1名)

表を第1表に示す。

#### 第1表

	硬化時間	付着強度	圧縮強度
本発明骨接合剤	10分	10.0kgf/cm <sup>2</sup>	120MPa
市販ポーセメント	5分	7.5kgf/cm <sup>2</sup>	75MPa

#### 【実施例3】

##### 本発明による骨接合剤の製造

実施例2で用いたと同じ配合組成の骨接合剤を火の火燄付着部に人為的に欠陥部を作り、その欠陥部と同一形状に成形して完成した。2週間経過後、患部には炎症反応は見られず、また、骨完成部にも炎症はなく、骨接合剤としての機能を十分に果たしていることが肉眼的に確認できた。

#### 【発明の効果】

本発明の骨接合剤は、焼成三カルシウム[ $\alpha$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ]と焼成四カルシウム[ $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_3$ ]とからなる粉末とカルボキシル基を2個以上有する飽和カルボン酸の混合物に生理食塩液、リンゲル液及び人工血漿を添加することにより、第1に、臨床応用において、硬化までの時間を容易に